

TRANSCUTANEOUS ABSORPTION AGENT

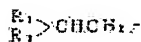
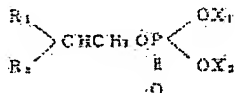
Publication number: JP61233631 (A)
Publication date: 1986-10-17
Inventor(s): ICHII YUJI; KAMIYA TETSURO; HARA KENJI
Applicant(s): KAO CORP
Classification:
International: A61K8/00; A61K8/41; A61K8/42; A61K8/44; A61K8/49; A61K8/55; A61K8/58; A61K9/02; A61K9/06; A61K9/10; A61K9/70; A61K47/00; A61K47/24; A61Q5/00; A61Q19/00; A61K8/00; A61K8/30; A61K9/02; A61K9/06; A61K9/10; A61K9/70; A61K47/00; A61K47/24; A61Q5/00; A61Q19/00; (IPC1:7) A61K7/00; A61K7/06; A61K9/02; A61K9/06; A61K9/10; A61K9/70; A61K47/00
European: A61K8/55; A61K8/42; A61Q19/00
Application number: JP19850074898 19850409
Priority number(s): JP19850074898 19850409

Also published as:

JP2540294 (B2)

Abstract of JP 61233631 (A)

PURPOSE: To provide the titled agent containing a specific monoalkylphosphoric acid ester and an active drug component, giving high transcutaneous absorbability of the drug component, exhibiting mild action to the skin and mucosa and having high safety. **CONSTITUTION:** The objective agent contains (A) the compound of formula I [R1 and R2 are alkyl and the total carbon number of the branched alkyl (formula II) is 8-40; X1 and X2 are H, alkali metal, ammonium, mono, di or trialkanol (2-3C) ammonium, mono, di, tri or tetraalkyl (1-4C) ammonium, basic amino acid or morpholine salt] and (B) an active drug component which can be administered by transcutaneous or transmucous absorption. The amount of the compound A is preferably 0.5-30 wt%, especially 1-20 wt% based on the whole agent.; **EFFECT:** A sufficient effect can be attained at a low concentration of the drug component compared with conventional method, and accordingly, the side effect of the drug can be mitigated.



Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 昭61-233631

⑬ Int. Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 昭和61年(1986)10月17日
A 61 K 47/00 6742-4C
// A 61 K 7/00 7306-4C
7/06 7417-4C
9/02
9/06
9/10
9/70
6742-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全 12 頁)

⑮ 発明の名称 経皮吸収製剤

⑯ 特 願 昭60-74893

⑰ 出 願 昭60(1985)4月9日

⑱ 発 明 者 一 井 雄 二 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606-6
⑲ 発 明 者 神 谷 哲 朗 宇都宮市元今泉6-5-1 サンコー306号
⑲ 発 明 者 原 健 次 宇都宮市氷室町1022-53
⑳ 出 願 人 花 王 株 式 会 社 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号
㉑ 代 理 人 弁 理 士 有 賀 三 幸 外 2 名

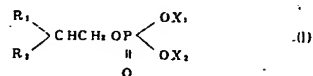
明 細 書

1. 発明の名称

経皮吸収製剤

2. 特許請求の範囲

1. 一般式(Ⅰ)



〔式中、 R_1 及び R_2 はアルキル基であつて、
分岐アルキル基 R_1 、 R_2 の炭素数が 8
～ 40 のものを示し、 X_1 、 X_2 は同一若しく
は異なつて水素原子あるいはアルカリ金属、
アンモニウム、モノ、ジ若しくはトリアルカ
ノール（炭素数 2 若しくは 3）アンモニウム、
モノ、ジ、トリ若しくはテトラアルカル（炭

素数 1 ～ 4）アンモニウム、又は塩基性アミ
ノ酸若しくはモルホリンの塩であることを示
す〕

で表わされるモノアルキルリン酸エステル及
び薬効成分を含有する経皮吸収製剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、経皮吸収製剤に関する。

〔従来の技術〕

薬物の投与方法としては従来から経口投与、
直腸投与、皮内投与等が通常行われており、
中でも経口投与が広く用いられている。しか
しながら、経口投与の場合には胃腸障害、食
欲不振、嘔吐、腹痛等の副作用を惹起するこ
とがあるととも、その効果を弱減するため

には大量の投与が必要である場合が多いことなどの欠点があつた。

近年、かかる欠点を解消する目的で、この副作用を低下し、薬理効果をより安全に発現することが期待できるものとして経皮投与による外用剤の開発が行われ、製品も上市されている。しかしながら、かかる外用剤における薬効成分の経皮吸収性は未だ不十分な場合も多く、その目的を十分に達成し得ていないと言ひ難い。すなわち、本来皮膚、中でもその最外層を形成する角質層は体内への物質透過に対する防壁としての生理的機能を果たしているものであり、通常の外用剤に使用される薬剤単独では配合された薬効成分の十分な経皮吸収は得難い場合が多い。そのため、

角質層を通しての薬物の透過性を制御し、薬物の経皮吸収性を高める工夫が必要である。

かかる目的でいわゆる経皮吸収促進剤を薬剤に配合することが一般に行われている。そのような吸収促進剤としては、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N,N-ジエチル- α -ピペリジンアミドなどのアミド化合物；1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンなどのアザシクロアルカン-2-オン誘導体；あるいはイソプロピルミリスタート、イソプロピルパルミテート、ジエチルセバケート、ジイソプロピルアジバートなどのアルニールとカルボン酸のエステルあるいはクロトニル-D-エチル- α -トリスジンカなどが公知である。

- 3 -

また、一方では人体の粘膜部位-眼粘膜、鼻腔粘膜、口腔粘膜、膈粘膜、直腸粘膜など-からの薬理活性物質の吸収を促進させる手段として、剤型の改良、薬剤の改良、吸収促進作用を有する化合物の配合などが行なわれてきた。これらの中で剤型の改良、薬剤の改良は薬理活性物質のある程度の改良は可能であるが、画期的な改良は期待できず、その研究の中心は吸収促進作用を有する化合物の探索及び応用であつた。

〔説明が解決しようとする問題点〕

しかしながら、従来の吸収促進剤は、(1)その吸収促進効果は未だ十分とは言えず、(2)実用的な薬理効果が得られない場合も多くあり、(3)吸収促進剤自体が皮膚刺激性を示したり、

- 4 -

強力な溶剤としての性質から合成樹脂を腐食して薬剤容器や衣類、装身具などから刺激性物質や感作性物質等を析出することなどのため一般の適応や使用法が制限されるなどの欠点があり、未だ実用性に問題点が残っているのが実情であつた。

一方、粘膜部位からの薬理活性物質の吸収を促進する作用を有する化合物は大部分次の様な欠点、すなわち、(1)吸収促進作用が顕著でない、(2)吸収促進作用を発現出来る薬理活性物質が限定されている、(3)毒性が高いものが多い、(4)粘膜に対して刺激性を有し、長期間の使用に耐えられないほどの欠点を有し、実用化は困難なものが多いのが実情であつた。

斯くして、従来の経皮吸収促進剤若しくは

- 5 -

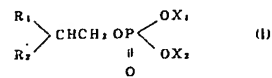
- 6 -

経皮吸収剤の有する欠点がなく、薬効成分の経皮吸収性が高く、かつ、皮膚、粘膜に対して安全な経皮吸収剤の開発が望まれていた。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明者は、斯かる契機において鋭意検討を重ねた結果、特定のモノアルキルリン酸エステル及び薬効成分を含有する経皮吸収剤は、従来の経皮吸収剤の上記欠点がなく、かつ経皮吸収性、安全性の点でも優れたものであることを見出し、本発明を完成した。

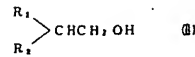
すなわち本発明は、次の一般式(I)



- 7 -

脱粘膜、口粘膜、眼粘膜、直腸粘膜等の粘膜を経由する経粘膜吸収剤をも包含する。

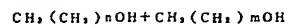
本発明で用いられるモノアルキルリン酸エステル(I)は、例えば次式(II)



(式中、 R_1 及び R_2 は前記と同じ)

で表わされる分岐脂肪族アルコールとオルトリン酸とを共沸若しくは減圧脱水下に加熱反応せしめ、必要により更に塩とすることにより製造される(特開昭55-64593号)。

また、分岐脂肪族アルコール(II)は、例えば下式に従って、ゲルベ反応により製造することができる。



- 9 -

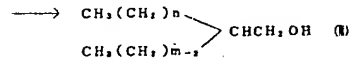
特開昭61-233631(3)

〔式中、 R_1 及び R_2 はアルキル基であつて、分岐アルキル基 $\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ CHCH_2- \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$ の総炭素数が8~40のものを示し、 X_1 、 X_2 は同一若しくは異なつて水素原子あるいはアルカリ金属、アンモニウム、モノ、シ若しくはトリアルカノール(炭素数2若しくは3)アンモニウム、モノ、ジ、トリ若しくはテトラアルキル(炭素数1~4)アンモニウム、又は塩基性アミノ酸若しくはモルホリンの塩であることを示す〕

で表わされるモノアルキルリン酸エステル及び薬効成分を含有する経皮吸収剤を提供するものである。

本発明において経皮吸収剤とは、角質層を経由する皮膚外用剤の他に、脱粘膜、鼻

- 8 -

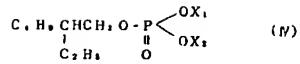


(式中、 m は5~19の数、 n は1~19の数であつて、かつ、 $m+n$ が6~36の数を示す)

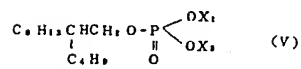
(III)式で表わされるゲルベアルコールとしては、例えばダイアドール18G〔三菱化成工業㈱製、(III)式中 $m=8$ 、 $n=8$ のもの〕などの市販品を用いることができる。

斯くして得られるモノアルキルリン酸エステル(I)としては、分岐アルキル基 $\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ CHCH_2- \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$ の総炭素数が8~24のものが好ましく、特に好適なものとして、例えば次のものが挙げられる。

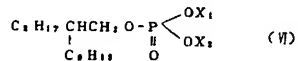
モノオクタリンリン酸エステル



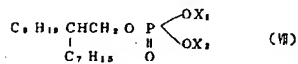
モノデシルリン酸エステル



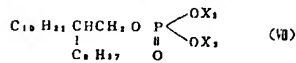
モノヘキサデシルリン酸エステル



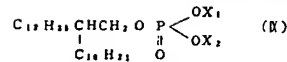
モノオクタデシルリン酸エステル



モノエイコシルリン酸エステル



モノテトラコシルリン酸エステル

(式中、X₁及びX₂は前記と同じ)

更に本発明で使用されるモノアルキルリン酸エステル(II)としては、就中、塩のものが好ましい。(II)式中、X₁あるいはX₂で表わされるアルカリ金属としては、ナトリウム、カリウム、リチウム、ルビジウム、セシウム、フランシウムが挙げられる。また、塩を形成する塩基性アミノ酸としては、例えばリジン、アルギニン、ヒスチジン等が挙げられる。このような塩のうち、就中、安定性の点からモノ、若しくはトリアルカノール(炭素数2若しくは3)アンモニウム又は塩基性アミノ酸塩が好ましい。

- 11 -

本発明に係るモノアルキルリン酸エステル(II)を併用することによつてその収収が向上し、薬効が増進される薬効成分としては、結皮若しくは経粘膜収収により投与が可能な薬物であれば特に制限されないが、好適なものとして次の薬物を挙げることができる。

(1) 皮膚外用薬物

例えば、アミノ安息香酸エステル、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、サリチル酸メチル、グアイアズレン、グアイアズレンスルホン酸ナトリウム、アルミニウムクロロヒドキシアラントイネート、ベンズブツク、インドメサシン、グリチルレチン酸、グリチルリチン酸、プアエキサツク、デキストラン、塩酸ナトリウム、ク

- 12 -

ロタミトン、フルフェナム酸ブチル、アラントイン、フロエ末、イクタモール、グリチルリチン酸ジカリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウム、β-グリチルレチン酸、ステアリン酸グリチルレチニル、グリチルレチン酸ステアリル、ヒノキチオール等の抗腐炎症剤；ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、フルオシノロンアセトニド、ピバール酸フルメタゾン、フルオシノニド、フルオロメソロン、プロピオン酸ベタメタゾン、デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、酢酸デキサメタゾン、フルドロキシコルチド、甘草酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、プレドニゾロン、ノ

- 13 -

- 244 -

- 14 -

ナルプレドニゾン、酢酸メナルプレドニゾン、吉草酸ジフルコルトロン、プロピオン酸クロベタゾール、アムシノニド、ハルシノニド、吉草酸酢酸プレドニゾン、塩酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン等の副腎皮質ホルモン；エストラジオール、エストロン、エタニルエストラジオール、ジエチルスチルベストール、ヘキサステロール等のホルモン剤；フェノール、レゾルシン、サリチル酸、ヘキサクロロフェン、マキクロクロム、チメロサル、アクリノール、ヨウ素、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ペニシリンV、ベンザペニシリンG、ストレプトマイシン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、塩酸テトラサイクリン、エリスロマ

イシン、フラジオマイシン、硫酸フラジオマイシン、バシトラシン、塩酸オキシテトラサイクリン、硫酸カナマイシン、カナマイシン、クロマイセチン、ペリミキシンB、ニトロフラン、過マンガン酸カリウム、ホウ酸、ホウ砂、安息香酸、安息香酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、デヒドロ酢酸、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル、isonプロピルメチルフェノール、クレゾール、クロルキシレノール、チモール、パラクロロフェノール、感光紫101号、感光紫201号、クロラミンT、チアントール、塩化リゾテ

- 15 -

ム、塩酸クロルヘキシン、グルコン酸クロルヘキシン、トリクロロカルパニリド、3-トリフルオルメチル-4,4'-ジクロロカルパニリド、ヘキサクロロフェン等の消毒、殺菌剤；塩酸インナペンシル、ジフェニルイミダゾール、硫酸クレミソール、ジフェニヒドラミン、ラウリル硫酸ジフェニヒドラミン、マレイン酸クロロフェニラミン等の抗ヒスタミン剤；クリサロビン、ウンデシレン酸、ウンデシレン酸亜鉛、ペンタクロロフェノール、酢酸フェニル水銀、チメロサル、トリコマイシン、トルナフアート、フェニルコードウシジンノエート、クロトリマゾール、ハロプロジン、バリオチン、ピロールニトリン、シツカニン、ナイスチン、エキサラミド、シ

- 16 -

クロピロタス・オラミン、硫酸ニコナゾール、硫酸エコナゾール、硫酸イソコナゾール等の抗真菌剤；レチノール、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、デヒドロレチノール、エルゴカルジフェロール、dl-α-トコフェロール、酢酸dl-α-トコフェロール、コハク酸dl-α-トコフェロール・カルシウム、ユビキノン、フィトナジオン、メナキノン、メナジオン、チアミン塩酸塩、チアミン硫酸塩、チアミンリン酸塩、リボフラビン、フラビンモノヌクレオチド、リボフラビン硫酸エステル、塩酸ピリドキシン、5'-リン酸ピリドキサル、ジカプリル酸ピリドキシン、ジパルミチン酸ピリドキシン、トリパルミチン酸ピリドキシン、シアノコバラミン、ヒドロ

キシコパラミン、デオキシアデノシルコパラ
ミン、メチルコパラミン、ニコチン酸、ニコ
チン酸アミド、ニコチン酸ベンジル、パント
テン酸カルシウム、パントテン酸ナトリウム、
パントテニルアルコール、ジカルボエトキシ
パントテン酸エチルエステル・プロピレンデ
リコール酸、アセチルパントテニルエチルエ
ーテル、パントテニルエチルエーテル、ピオ
チン、葉酸、コリン、イノシトール、アスコ
ルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、ステ
アリン酸アスコルビル、パルミチン酸アスコ
ルビル、ジパルミチン酸アスコルビル等のビ
タミン剤；酸化亜鉛、カラミン、硫酸アルミ
ニウム、酢酸鉛、次亜酸ビスマス、次没食子
酸ビスマス、タンニン酸、塩化酸化ジルコニ

ウム、アラントインクロロヒドロキシアルミ
ニウム、アラントインジヒドロキシアルミニ
ウム、アルミニウムヒドロキシクロライド、
塩化亜鉛、塩化アルミニウム、塩化第二鉄、
カラミン、塩化性臭化アルミニウム、アルミ
ニウムフェノールスルホン酸、アルミニウムナ
フタリンスルホン酸、防銹硫酸アルミニウム
カリウム、パラフェノールスルホン酸亜鉛等
の収斂剤；クロカニン酸、4-メトキシタイ
皮酸-2-エトキシエチル、パラアミノ安息
香酸エチル、2-(2-ヒドロキシ-5-メ
チルフェニル)ベンゾトリアゾール、2-ヒ
ドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン等の
紫外線収斂剤；エデト酸ニナトリウム、クエ
ン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メ

- 19 -

タリン酸ナトリウム、グルコン酸等の金属イ
オン封鎖剤；バルビタール、ナオベンタール、
樹水クロラール、臭化カリウム等の催眠・鎮
静剤；クロルプロマジン、レセルピン、クロ
ルジアゼポキシド等の向精神弱剤、抗てんか
ん剤；クロルソキサゾン、レボドパ等の抗パ
ーキンソン病剤；シギトキシシン、シゴキシシン
等の強心剤；塩酸プロカイナム、塩酸プロ
プラノール、塩酸リドカイン、塩酸インデ
ノロール等の抗不整脈剤；ジピリダモール、
亜硝酸アミル、ニトログリセリン、硝酸イソ
ソルビド等の抗狭心症剤；レセルピン、硫酸
ジアネタジン等の抗高血圧剤；イクタモール、
モクタール、カンフル、チモール、ジフェン
ヒドラミン、クロルフェニラミン、塩酸プロ

- 20 -

メタジン、N-エチル-0-クロトノトルイ
ジン等の鎮痛剤；カンタリス、トウガラシチ
ンキ、イクタモール、テレピン油、次没食子
酸ビスマス等の引赤発液剤；精製硫黄、次降
硫黄、サリチル酸、尿素等の皮膚軟化剤；塩
化アルミニウム、硫酸アルミニウム、酢酸アル
ミニウム、フェノールスルホン酸アルミニ
ウム、過ホウ酸ナトリウム等の発汗防止剤、
防臭剤；二硫化セレン、臭化アルキルイソキ
ノリニウム、ジシクピリチオン、ピフエナミ
ン、チアントール、カンタリスチンキ、シヨ
ウキヨウチンキ、トウガラシチンキ、臭素酸
カリウム、臭素酸ナトリウム、塩化カルプロ
ニウム、塩化アセチルコリン、塩化ピロカル
ピン、ビタミンA油等の頭皮用剤；その他、

- 21 -

-246-

- 22 -

プロスタグランジン類等が挙げられる。

(2) 経絡投与用薬物

例えば、アセチルサリチル酸、アセトアミ
ノフェン、アミノピリン、インドメサシン、
メブタキノール、イブプロフェン、ペンタゾ
シン、ナプロキセン、サリチル酸ナトリウム、
オキシフェンブタゾン、塩酸チノリジン、フ
エプラゾン、フルフェナム酸、メフェナム酸、
ブレドニゾン、デキサメタゾン、酢酸ヒド
ロコルチゾン、アセトアニリドなどの抗炎症
剤；フェノバルビタール、抱水クロラール、
ジアゼパムなどの鎮静剤；L-DOPA、
メピバカイン、クロルプロマジン、レセルピ
ン、クロルジアゼボキシド、クロルゾキサゾ
ンなどの神経用剤；ペニシリン、セファロス

ペリン、エリスロマイシン、テトラサイクリ
ン、クロラムフェニコール、ストレプトマイ
シン、セフトリジン、フィリピン、アンフ
オテリジンB、グラミシジンA、バチトラシ
ンAなどの抗生物質；5-フルオロウラシル、
シクロホスファミド、ブスルファン、アタチ
ノマイシン、スルフィゾキサゾール、スルフ
アニルアミド、ニトロフラントイン、パラア
ミノサリチル酸などの抗悪性腫瘍剤；トリベ
レナミン、インサイペンジル、クロルフェニ
ラミン、ジフェンヒドラミン、プロメタジン
などの抗ヒスタミン剤；スルファモノメトキ
シン、スルファメタゾールなどのサルファ剤；
ジキトキシン、ジゴキシンなどの強心剤；塩
酸プロカイナミド、塩酸プロプラノールナ

- 23 -

どの抗不整脈剤；ジピリダモール、亜硝酸ア
ミルなどの抗狭心症剤；レセルピン、塩酸ダ
ブネチンなどの抗高血圧剤；ヘパリン、デ
キストラン硫酸、ペントサン硫酸（ヘパリノ
イド）、コンドロイチン硫酸およびその塩な
どのもろ糖生体活性物質；グルコamilラーゼ
インヒビター；ブレオマイシン、ネオカルテ
ノスタン、L-アスパラギナーゼなどのペプ
チド阻害性物質；トリプシン、キモトリ
プシン、プロメフィン、パペイン、プロテナ
ーゼ、ペーオキシダーゼ、ナガーゼ、プロク
ターゼ、セラチオペプターゼ、セアプロー
ゼ、リソチーム、ストレプトキナーゼ、スト
レプトドルナーゼ、プラスミン、ウロキナー
ゼ、テトクロームC、ヒアルロニダーゼ、フ

- 24 -

イブリノリジン、トロンピン、カリジン、カ
リクレイン、プラスミン、グルコースオキシ
ダーゼ、β-ガラクトシダーゼ、フィチン、
デオキシリボヌクレアーゼ、コリンエステラ
ーゼ、アロナーゼ、パンクレアチンなどの酵
素剤；カルシトニン、パラトルモン、レウキ
シン、インスリン、グルカゴン、プロラクチ
ン、アドレノコルチコトロピン（ACTH）、
性腺刺激ホルモン、チロトロピン（TSH）、
成長ホルモン（HGH）、骨体形成ホルモン
（LH）、卵巣刺激ホルモン（FSH）、オ
キシトシン、バソプレシン、抗利尿ホルモン、
コヘリン、メラニン細胞刺激ホルモン（MSH）、
ガストリン、テトラガストリン、ペンタガス
トリン、セクレチン、パンクレオサイミン、

- 25 -

-247-

- 26 -

コレチストキニン、サブスタンス P、ゴナドトロピン (HCG)、パゾアレシンなどのペプチドホルモン、副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (ACTH-RH)、卵胞刺激ホルモン放出因子 (FSH-RH)、成長ホルモン放出因子 (GH-RH)、黄体形成ホルモン放出因子 (LH-RH)、プロラクチン放出因子 (PR-RH)、プロラクチン抑制因子 (PR-IH)、甲状腺刺激ホルモン放出因子 (TSH-RH) などのペプチドホルモン放出・抑制因子；ポリリボヌクレオチド、ポリイノシン酸とポリシチジル酸の錯体、ポリアデニル酸とポリウリシル酸の錯体、ポリデオキシリボヌクレオチドなどのポリヌクレオチド；インスリン分泌刺激性蛋白質 (IAP)、糖塩基性トリプ

シンインヒビター、アンチバイン塩酸塩、キモスタチン A、エラスチナール、ペプスタチン A、ポリリシン、ポリオルニチン、ポリエチレンジアミン、ポリビニルアミンなどが挙げられる。

本発明の経皮吸収製剤には、モノアルキルリン酸エステルが 0.5～30 重量% (以下で示す)、就中、1～20% となるように、また薬効成分はその効果発現の期待度あるいは薬物の種類により限定できないが、0.01～20% となるように配合するのが好適である。更に、モノアルキルリン酸エステルと薬効成分は、重量比にしてモノアルキルリン酸エステル/薬効成分 = 9/1～1/9、就中、7/3～3/7 の比率で配合するのが好まし

- 27 -

い。

本発明の経皮吸収製剤は、これを皮膚外用製剤として使用する場合には、直接肌に適用する剤型、例えば軟膏剤、ローション剤、スプレー剤、リニメント剤、パスタ剤、パップ剤として適用する他、更に皮膚化粧品、毛髪化粧品、歯粉洗淨剤等に添加して使用することもできる。

また、本発明の経皮吸収製剤は、これを粘帖膜投与用製剤として使用する場合には、その一般的な剤型、例えば直貼及び膜投与用坐剤、軟膏、ソフトゼラチンカプセル、パツカール錠、舌下錠、点鼻剤、鼻粘膜あるいは口腔粘膜用吸霧剤等の剤型にすることができ、これに更に必要に応じて所望の製剤用担体、或

- 28 -

形剤等を加え、慣用の方法により製剤化される。

本発明の経皮吸収製剤は、これを液剤として使用する場合には、モノアルキルリン酸エステルと薬効成分を水、水-エタノール等の溶媒に懸濁させ、これに超音波の照射やホモジナイザー等の物理的力を用いて攪拌し、均一溶液とすることにより調製される。超音波を用いた場合、モノアルキルリン酸エステル塩の性質上ベンツル溶液となるが、本発明の経皮吸収製剤はゲル若しくは液晶状態であってもよく、ベンツル溶液に限定されない。ただし、超音波処理を行なうと、粘帖膜投与用組成物の粘度が低下し、使用時の取り扱いが容易となり好ましい。

- 29 -

-248-

- 30 -

本発明の経皮吸収剤には、更に必要に応じて、従来公知の経皮若しくは経粘膜吸収作用を有する化合物、例えばエーテル置換イオン界面活性剤、フェニールグリシンのエナミン誘導体、N-アシルコラーゲンペプチド、中鎖脂肪酸のナトリウム塩、サポニン類、グリセロール若しくはポリグリセロールのエーテル誘導体等を配合することもできる。

〔作用〕

本発明の経皮吸収剤は、薬物の経皮吸収性が高く、かつ皮膚及び粘膜に対する作用が穏やかで安全性の高いものである。本発明の経皮吸収剤の高い経皮吸収性はモノアルキルリン酸エステルの吸収促進作用に因るものと考えられるが、その作用機序については未だ

明らかではない。

〔発明の効果〕

本発明の経皮吸収剤は、下記実施例に示すごとく、薬物の吸収が促進され、従来と同等の効果を得るためには、従来品よりも有効成分の強度が低くても充分な効果が得られ、併せて薬剤の副作用も軽減することが可能となつた。

〔実施例〕

次に実施例を挙げて本発明を説明する。

実施例1

グルベ酸モノオクタデシルリン酸エステル(Ⅷ)のモノアルギニン塩10g、サリチル酸メチル5gを秤量し、精製水を加えて100gとする。この混合懸濁物を50℃にて保ち、

- 31 -

内容物がゲル状になるまで放置する。さらに、26 KHz、100 Wの超音波を照射し、サリチル酸メチル外用剤を製造する。

実施例2

実施例1のサリチル酸メチル外用剤の経皮吸収性を次の方法により検討した。体重約2.5gの雄性白色家兔を背位に固定し、バリカンで腹部を注意深く剃毛し、試料1g(サリチル酸メチル含量50mg)を傷のない皮膚約48cm²に塗布した。塗布後0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、5.0時間に採血を行なつた。血中サリチル酸メチル含量は、これをサリチル酸に交換した後、高速液体クロマトグラフィーを用いて分析法により測定した。その結果を第1図に示す。なお、対照には両側の

- 32 -

サリチル酸メチル軟膏1g(サリチル酸メチル含量50mg)を用いた。

第1図に示す如く、本発明品を塗布した場合、対照に比べて血中サリチル酸濃度が高く、モノアルキルリン酸エステル(Ⅷ)の吸収促進作用が認められた。

実施例3

グルベ酸モノオクタデシルリン酸エステル(Ⅷ)のモノリジン塩5gにニトログリセリン500mgを加え、これに精製水95gを加えて攪拌すると白濁したゲル状組成物となる。このゲル状組成物を50℃にて保ち20 KHz、100 Wの超音波を照射して粘度を低下させ、ニトログリセリン含有外用剤を製造する。

実施例4

ゲルベ型モノヘキサデシルリン酸エステル (VI) のモノアルギニン塩 8 g に塩酸リドカイン 2 g を加え、これに精製水 90 g を加えて攪拌すると白濁したゲル状組成物となる。このゲル状組成物を 50℃ に保ち、2.5 KHz、100 W の超音波を照射して粘度を低下させ、塩酸リドカイン含有外用剤を製造する。

なお、ゲルベ型モノヘキサデシルリン酸エステル (VI) ($X_1 = H$ 、 $X_2 = H$ のもの) の IR スペクトルを第 3 図に示した。

実施例 5

ゲルベ型モノドデシルリン酸エステル (V) のモノリジン塩 10 g、インスリン 1000 国際単位を 6% 酢酸水溶液 2 g に溶解したものにエタノール 12 g、精製水 76 g を加え、

粘稠な液になるまで攪拌する。次いで 40℃ に加熱し、2.5 KHz、100 W の超音波を照射し、インスリンの粘膜投与製剤を製造する。本品は、そのままで直腸投与製剤とするか、あるいはポンプスプレー容器に充填し、鼻腔粘膜投与剤とすることもできる。

実施例 6

実施例 5 のインスリン直腸投与製剤の効果を実験を用いて次の方法により検討した。すなわち、24 時間絶食させた体重約 25 g の雄性家兔を背位に固定し、実施例 5 の組成物を 0.25 ml 直腸内に投与した。後腹大動脈にカニューレを挿入して一定時間毎に約 0.2 ml ずつ採血し、デkastロステックを用い血糖値を測定し、投与前の血糖値を 100% と

- 35 -

して血糖値の経時変化を求めた。結果を第 1 表に示す。なお対照としては、実施例 5 のゲルベ型モノドデシルリン酸エステルモノリジン塩の代りに精製水を用いて製剤化したものを用いた。

第 1 表

検 体	投与前の血糖値に対する変化率 (%)					
	15分	30分	45分	60分	90分	120分
対 照	-3.4	-6.5	-9.8	-11.2	-8.3	-3.1
本発明	-7.2	-12.0	-17.9	-18.6	-17.1	-11.4

実施例 7

ゲルベ型モノヘキサデシルリン酸エステル (N) のモノトリエタノールアミン塩 10 g、インドメサシン 10 g を秤量し、精製水を加

- 36 -

えて 100 g とする。この混合懸濁物を 50℃ に保ち、内容物がゲル状になるまで放置する。さらに 2.5 KHz、100 W の超音波を照射し、インドメサシン直腸投与製剤を製造する。

実施例 8

実施例 7 のインドメサシン直腸投与製剤 1 g (インドメサシン含量 100 mg) を体重約 3 g の雄性家兔に投与し、血中インドメサシン濃度を高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。なお対照にはインドメサシン 100 mg を含有する市販インドメサシン坐剤を用いた。結果を第 2 図に示した。

4. 図面の簡単な説明

第 1 図はサリチル酸メチル外用剤を家兔の

- 37 -

- 38 -

皮膚に塗布した場合の血中サリナル酸濃度の
経時変化を示す図面、第2図はインドメサシ
ン既服投与製剤を家兎に投与した場合の血中
インドメサシン濃度の経時変化を示す図面、
第3図は、ゲルベシモノヘキサデシルリン酸
エステル(N) ($X_1 = H$ 、 $X_2 = H$ のもの)の
IRスペクトルを示す図面である。

以 上

出 願 人 花 王 石 鹸 有 限 公 司

代 理 人 弁 理 士 有 賀 三 郎

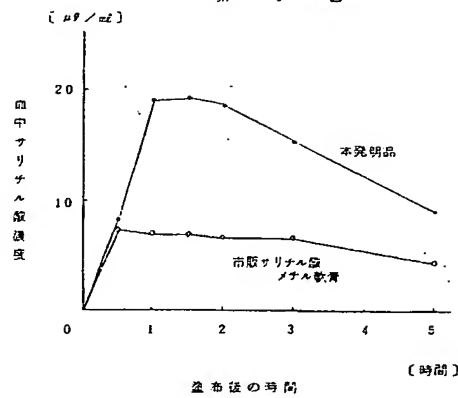
弁 理 士 高 野 登 志 雄

弁 理 士 小 野 信 夫

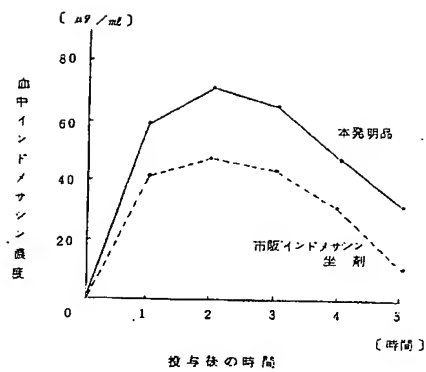


- 3 9 -

第 1 図



第 2 図



第 3 図

